

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ortalox 10 mg želučanootporne kapsule
Ortalox 20 mg želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadrži 10 mg, odnosno 20 mg omeprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Ortalox 10 mg želučanootporna kapsula sadrži maksimalno 40,01 mg saharoze.

Jedna Ortalox 20 mg želučanootporna kapsula sadrži maksimalno 80,02 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula, tvrda.

Ortalox 10 mg želučanootporne kapsule: tvrde, želatinozne kapsule, veličine br. 3. Sastoje se od neprozirne crvene kape s oznakom „O“ i neprozirnog narančastog tijela s oznakom „10“. Kapsule sadrže bijele do kremaste mikropelete.

Ortalox 20 mg želučanootporne kapsule: tvrde, želatinozne kapsule, veličine br. 2. Sastoje se od neprozirne plave kape s oznakom „O“ i neprozirnog narančastog tijela s oznakom „20“. Kapsule sadrže bijele do kremaste mikropelete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

- liječenje duodenalnog ulkusa
- prevencija relapsa duodenalnog ulkusa
- liječenje želučanog ulkusa
- prevencija relapsa želučanog ulkusa
- u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima, eradicacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u liječenju peptičkog ulkusa
- liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL)
- prevencija želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u rizičnih bolesnika
- liječenje refluksnog ezofagitisa

- dugoročno liječenje bolesnika s izliječenim refluksnim ezofagitisom
- liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti
- liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 1 godine i ≥ 10 kg

- liječenje refluksnog ezofagitisa
- simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiselog sadržaja u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti

Djeca i adolescenti stariji od 4 godine

- u kombinaciji s antibioticima u liječenju duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *H. pylori*

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Liječenje duodenalnog ulkusa

Preporučena doza u bolesnika s aktivnim duodenalnim ulkusom je 20 mg omeprazola jednom dnevno. U većine bolesnika izlječenje nastupa unutar 2 tjedna. U onih bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje obično nastupa tijekom sljedeća dva tjedna liječenja. U bolesnika s duodenalnim ulkusom koji slabo reagira na liječenje, preporučuje se 40 mg omeprazola jednom dnevno, a izlječenje se obično postiže unutar 4 tjedna.

Prevenција relapsa duodenalnog ulkusa

Za prevenciju relapsa duodenalnog ulkusa u bolesnika negativnih na *H. pylori* ili u slučaju kada eradikacija *H. pylori* nije moguća, preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom dnevno. U nekih bolesnika dnevna doza od 10 mg može biti dovoljna. U slučaju terapijskog neuspjeha, doza se može povećati na 40 mg.

Liječenje želučanog ulkusa

Preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom dnevno. U većine bolesnika izlječenje nastupa unutar 4 tjedna. U onih bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje obično nastupa tijekom sljedeća četiri tjedna liječenja. U bolesnika sa želučanim ulkusom koji slabo reagira na liječenje, preporučuje se 40 mg omeprazola jednom dnevno, a izlječenje se obično postiže unutar 8 tjedana.

Prevenција relapsa želučanog ulkusa

Za prevenciju relapsa u bolesnika sa želučanim ulkusom koji slabo reagira na liječenje, preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati na 40 mg omeprazola jednom dnevno.

*Eradikacija *Helicobacter pylori* u liječenju peptičkog ulkusa*

Za eradikaciju *Helicobacter pylori*, kod odabira antibiotika treba uzeti u obzir bolesnikovu individualnu podnošljivost lijeka te treba biti u skladu s nacionalnim, regionalnim i lokalnim podacima o bakterijskoj rezistenciji i smjernicama za liječenje.

- omeprazol 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksisilin 1000 mg, svaki dva puta dnevno tijekom jednog tjedna, ili
- omeprazol 20 mg + klaritromicin 250 mg (alternativno 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), svaki dva puta dnevno tijekom jednog tjedna ili
- omeprazol 40 mg jednom dnevno s amoksisilinom 500 mg i metronidazolom 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), oba tri puta dnevno tijekom jednog tjedna.

U svakom režimu doziranja, ako je bolesnik i dalje pozitivan na *H. pylori*, liječenje se može ponoviti.

Liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL)

Za liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom dnevno. U većine bolesnika izlječenje nastupa unutar četiri tjedna. U onih bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje obično nastupa tijekom sljedeća četiri tjedna liječenja.

Prevenција želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u rizičnih bolesnika

Za prevenciju želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u rizičnih bolesnika (stariji od 60 godina, želučani ili duodenalni ulkus u anamnezi, krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava u anamnezi), preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom dnevno.

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom dnevno. U većine bolesnika izlječenje nastupa unutar četiri tjedna. U onih bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje obično nastupa tijekom sljedeća četiri tjedna liječenja. U bolesnika s teškim ezofagitisom, preporučuje se 40 mg omeprazola jednom dnevno, a izlječenje se obično postiže unutar osam tjedana.

Dugoročno liječenje bolesnika s izliječenim refluksnim ezofagitisom

Za dugoročno liječenje bolesnika s izliječenim refluksnim ezofagitisom, preporučena doza je 10 mg omeprazola jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati na 20 mg-40 mg omeprazola jednom dnevno.

Liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti

Preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom dnevno. Bolesnici mogu dobro odgovoriti i na 10 mg dnevno te stoga treba uzeti u obzir individualnu prilagodbu doze. Ako se kontrola simptoma ne postigne nakon četiri tjedna liječenja s 20 mg omeprazola dnevno, preporučuje se daljnje pretrage.

Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma

U bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom, dozu treba individualno prilagoditi i liječenje nastaviti dok god je klinički indicirano. Preporučena početna doza je 60 mg

omeprazola dnevno. Svi bolesnici s teškom bolesti i neodgovarajućim odgovorom na drugu terapiju, učinkovito su kontrolirani i više od 90% bolesnika bude na dozi održavanja 20-120 mg omeprazola dnevno. Kada se prekorači dnevna doza od 80 mg omeprazola, dozu treba podijeliti i dati dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 1 godine i ≥ 10 kg

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiselog sadržaja u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti

Preporučeno doziranje:

Dob	Tjelesna težina	Doziranje
> 1 godina	10-20 kg	10 mg jednom dnevno. Doza se može povećati na 20 mg jednom dnevno ako je potrebno.
> 2 godina	> 20 kg	20 mg jednom dnevno. Doza se može povećati na 40 mg jednom dnevno ako je potrebno.

Refluksni ezofagitis: Trajanje liječenja je 4-8 tjedana.

Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiselog sadržaja u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti: Trajanje liječenja je 2-4 tjedna. Ako se kontrola simptoma ne postigne nakon 2-4 tjedna, potrebne su daljnje pretrage.

Djeca i adolescenti stariji od 4 godine

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog *H. pylori*

Pri odabiru odgovarajuće kombinirane terapije, trebaju se uzeti u obzir službene nacionalne, regionalne i lokalne smjernice o rezistenciji bakterija na određenom području, trajanju liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana) i pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

Liječenje treba nadzirati specijalist.

Preporučeno doziranje:

Tjelesna težina	Doziranje
15-30 kg	Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 10 mg, amoksicilin 25 mg/kg tjelesne težine i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine primijenjeni zajedno dva puta dnevno tijekom jednog tjedna.
31-40 kg	Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine primijenjeni zajedno dva puta dnevno tijekom jednog tjedna.
>40 kg	Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg primijenjeni zajedno dva puta dnevno tijekom

jednog tjedna.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre može biti dovoljna dnevna doza od 10-20 mg (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Preporučuje se uzimati Ortalox kapsule ujutro i progutati ih cijele s pola čaše vode. Kapsule se ne smiju žvakati niti drobiti.

Za bolesnike s poteškoćama s gutanjem i za djecu koja mogu piti ili gutati polukrutu hranu
Bolesnici mogu otvoriti kapsulu i progutati sadržaj s pola čaše vode ili nakon mješanja sadržaja u blago kiseloj tekućini, npr. voćnom soku ili kašici od jabuke ili u negaziranoj vodi. Bolesnike treba savjetovati da otopinu moraju popiti odmah (ili unutar 30 minuta) i da ju uvijek promiješaju prije nego ju popiju te isperu s pola čaše vode.

Druga mogućnost je da bolesnici mogu sadržaj kapsule istresti u usta i potom progutati sadržaj (pelete) uz pola čaše vode. Sadržaj kapsule (pelete) ne smije se žvakati.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- omeprazol, kao i ostali inhibitori protonske pumpe (PPI), ne smije se primjenjivati istodobno s nelfinavirom (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U prisutnosti bilo kojeg upozoravajućeg simptoma (značajni nenamjerni gubitak tjelesne težine, ponavljajuće povraćanje, disfagija, hematemeza ili melena) i kod sumnje ili postojanja želučanog ulkusa, mora se isključiti maligna bolest jer liječenje može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.

Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5). Ako je kombinacija atazanavira s inhibitorom protonske pumpe neophodna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. količina virusa) u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira do 400 mg uz 100 mg ritonavira; doza omeprazola od 20 mg ne smije se prekoračiti.

Omeprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju stvaranje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B₁₂ (cijanokobalamina) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To treba imati na umu u bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihama vitamina B₁₂ ili faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B₁₂ kod dugotrajne terapije.

Omeprazol je CYP2C19 inhibitor. Na početku ili kraju terapije omeprazolom neophodno je razmotriti potencijal za interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19. Opažena je interakcija između klopidogrela i omeprazola (vidjeti dio 4.5). Klinički značaj te interakcije nije jasan. Iz predostrožnosti, istodobnu primjenu omeprazola i klopidogrela treba izbjegavati.

Prijavljena je teška hipomagnezemija u bolesnika koji su inhibitorima protonske pumpe, kao što je omeprazol, bili liječeni kroz najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva kroz godinu dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, čiji nastup može biti podmukao i može ga se previdjeti. U većine pogođenih bolesnika, hipomagnezemija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije inhibitorom protonske pumpe.

U bolesnika kod kojih se očekuje da će biti na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili onih koji uzimaju inhibitore protonske pumpe zajedno s digoksinom ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretici), liječnici trebaju razmotriti praćenje razine magnezija prije uvođenja inhibitora protonske pumpe u terapiju i periodički tijekom liječenja.

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako ih se primjenjuje u visokim dozama i tijekom duljeg vremenskog perioda (>1 godine), mogu blago povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih bolesnika ili ako su prisutni drugi poznati čimbenici rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od prijeloma za 10-40%. Dio ovog povećanja može biti zbog utjecaja drugih čimbenika rizika. Bolesnici koji imaju rizik od nastanka osteoporoze trebaju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama te trebaju imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)
Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Ortalox. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Ortaloxom potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Pojedina djeca s kroničnim bolestima mogu zahtijevati dugotrajno liječenje, iako se ono ne preporučuje.

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* i, u hospitaliziranih bolesnika, moguće također *Clostridium difficile* (vidjeti dio 5.1).

Kao i kod svakog dugotrajnog liječenja, osobito onog koje traje dulje od 1 godine, bolesnici trebaju biti pod redovitim nadzorom.

Ortalox kapsule sadrže saharozu, stoga bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci omeprazola na farmakokinetiku drugih djelatnih tvari

Djelatne tvari s apsorpcijom ovisnom o pH

Smanjena kiselost u želucu tijekom liječenja omeprazolom može povećati ili smanjiti apsorpciju djelatnih tvari s apsorpcijom ovisnom o pH želuca.

Nelfinavir, atazanavir

Razine nelfinavira i atazanavira u plazmi se smanjuju u slučaju istodobne primjene s omeprazolom.

Istodobna primjena omeprazola s nelfinavirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) smanjila je prosječnu izloženost nelfinaviru za približno 40%, a prosječnu izloženost farmakološki aktivnom metabolitu M8 za približno 75-90%. Interakcija može također uključivati inhibiciju CYP2C19.

Istodobna primjena omeprazola s atazanavirom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) s atazanavirom 300 mg /ritonavirom 100 mg u zdravih dobrovoljaca rezultirala je 75%-nim smanjenjem izloženosti atazanaviru. Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije kompenziralo utjecaj omeprazola na izloženost atazanaviru. Istodobna primjena omeprazola (20 mg jednom dnevno) s atazanavirom 400 mg/ritonavirom 100 mg u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem izloženosti atazanaviru od približno 30% u usporedbi s atazanavirom 300 mg/ritonavirom 100 mg jednom dnevno.

Digoksin

Istodobna primjena omeprazola (20 mg dnevno) i digoksina u zdravih pojedinaca povećala je bioraspoloživost digoksina za 10%. Toksičnost digoksina je rijetko zabilježena. Međutim, potreban je oprez kada se omeprazol daje u visokim dozama u starijih bolesnika. U tom slučaju treba pojačati terapijsko praćenje razine digoksina.

Klopidogrel

Rezultati iz ispitivanja u zdravih ispitanika pokazali su farmakokinetičku (PK)/farmakodinamičku (PD) interakciju između klopidogrela (300 mg udarna doza/ 75 mg dnevno doza održavanja) i omeprazola (80 mg na dan, oralno) koja je rezultirala smanjenjem izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za prosječno 46% i smanjenjem maksimalne inhibicije (inducirane ADP-om) agregacije trombocita za prosječno 16%.

Nekonzistentni podaci o kliničkim implikacijama ove farmakokinetičke/farmakodinamičke interakcije omeprazola u smislu velikih kardiovaskularnih događaja prijavljeni su iz opservacijskih i kliničkih studija. Radi predostrožnosti, istodobnu primjenu omeprazola i klopidogrela treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Ostale djelatne tvari

Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola je značajno smanjena te stoga klinička djelotvornost može biti smanjena. Treba se izbjegavati istodobna primjena omeprazola s posakonazolom i erlotinibom.

Djelatne tvari koje se metaboliziraju putem CYP2C19

Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, glavnog enzima za metaboliziranje omeprazola. Stoga metabolizam istodobno primijenjenih djelatnih tvari koji se također metaboliziraju putem CYP2C19 može biti smanjen, a sistemska izloženost ovim tvarima povećana. Primjeri takvih lijekova su R-varfarin i drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam i fenitoin.

Cilostazol

U križnom („cross-over“) ispitivanju omeprazol primijenjen u dozama od 40 mg u zdravih ispitanika povećao je C_{max} i AUC cilostazola za 18% odnosno 26%, a jednog od njegovih aktivnih metabolita za 29% odnosno 69%.

Fenitoin

Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi tijekom prva dva tjedna nakon početka liječenja omeprazolom te, ako je učinjena prilagodba doze fenitoina, nakon završetka liječenja omeprazolom nužno je praćenje i daljnja prilagodba doze.

Nepoznati mehanizam

Sakvinavir

Istodobna primjena omeprazola sa sakvinavirom/ritonavirovom rezultirala je povećanim razinama sakvinavira u plazmi do približno 70% što je bilo povezano s dobrom podnošljivošću u bolesnika oboljelih od HIV-a.

Takrolimus

Zabilježeno je da istodobna primjena omeprazola povećava serumske razine takrolimusa. Nužno je pojačano praćenje koncentracije takrolimusa kao i funkcije bubrega (klirens kreatinina) te prilagodba doziranja takrolimusa ako je potrebno.

Metotreksat

Kada se metotreksat daje zajedno s inhibitorima protonske pumpe, u nekih bolesnika je zabilježeno povećanje razine metotreksata. Kod primjene visokih doza metotreksata potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene omeprazola.

Učinci drugih djelatnih tvari na farmakokinetiku omeprazola

Inhibitori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Budući da se omeprazol metabolizira putem CYP2C19 i CYP3A4, djelatne tvari za koje se zna da inhibiraju CYP2C19 ili CYP3A4 (kao što su klaritromicin i vorikonazol) mogu dovesti po povećanja razine omeprazola u serumu jer smanjuju brzinu metabolizma omeprazola. Istodobna primjena omeprazola i vorikonazola rezultirala je više nego dvostrukim povećanjem izloženosti omeprazolu. Budući da su se visoke doze omeprazola dobro podnosile, prilagodba doze omeprazola obično nije potrebna. Međutim, potrebno je razmotriti prilagodbu doze u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te ako je

indicirano dugotrajno liječenje.

Induktori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Djelatne tvari za koje se zna da induciraju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oboje (kao što su rifampicin i gospina trava) mogu dovesti do smanjenja razine omeprazola u serumu zbog povećane brzine metabolizma omeprazola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rezultati iz tri prospektivne epidemiološke studije (više od 1000 izloženih trudnoća) nisu pokazali štetne učinke omeprazola na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Omeprazol se može primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali nije vjerojatno da će utjecati na dijete ako se primjenjuje u terapijskim dozama.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama s racemičnom smjesom omeprazola primijenjenom oralno nisu pokazala učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije vjerojatno da će omeprazol utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Mogu se pojaviti nuspojave kao što su omaglica i smetnje vida (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (1-10% bolesnika) su glavobolja, bol u abdomenu, konstipacija, proljev, flatulencija i mučnina/povraćanje.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave su zabilježene ili je postojala sumnja na njih u kliničkim ispitivanjima omeprazola te nakon stavljanja lijeka u promet. Niti jedna nije bila ovisna o dozi. Niže navedene nuspojave klasificirane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav/učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Rijetko:	leukopenija, trombocitopenija
Vrlo rijetko:	agranulocitoza, pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	reakcije preosjetljivosti, npr. vrućica, angioedem i

	anafilaktička reakcija/šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Rijetko:	hiponatremija
Nepoznato:	hipomagnezemija; teška hipomagnezemija može rezultirati hipokalcemijom. Hipomagnezemija može također biti povezana s hipokalemijom.
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	nesanica
Rijetko:	agitacija, konfuzija, depresija
Vrlo rijetko:	agresija, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	glavobolja
Manje često:	omaglica, parestezije, somnolencija
Rijetko	poremećaj okusa
Poremećaji oka	
Rijetko:	zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često:	vrtoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Rijetko:	bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	bol u abdomenu, konstipacija, proljev, flatulencija, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)
Rijetko:	suha usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
Nepoznato:	mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima
Rijetko:	hepatitis sa ili bez žutice
Vrlo rijetko:	zatajenje jetre, encefalopatija u bolesnika s prethodno postojećom bolesti jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	dermatitis, pruritus, osip, urtikarija
Rijetko:	alopecija, fotosenzibilnost
Vrlo rijetko:	<i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Nepoznato:	subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često:	prijelom kuka, zapešća ili kralježnice
Rijetko:	artralgija, mialgija
Vrlo rijetko:	slabost mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Rijetko:	intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Vrlo rijetko:	ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	opće loše osjećanje, periferni edem

Pedijatrijska populacija

Sigurnost omeprazola procjenjivana je kod ukupno 310 djece u dobi od 0-16 godina s bolestima povezanim s kiselinom. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti dugotrajne primjene u 46 djece koja su primala terapiju održavanja omeprazolom tijekom kliničkog ispitivanja s teškim erozivnim ezofagitisom u trajanju od 749 dana. Profil štetnih učinaka bio je uglavnom isti kao u odraslih, u kratkotrajnom kao i u dugotrajnom liječenju. Nema dugoročnih podataka vezanih uz učinke terapije omeprazolom na pubertet i rast.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Postoje ograničeni podaci o učincima predoziranja omeprazolom u ljudi. U literaturi su opisane doze do 560 mg, a zabilježeni su i sporadični slučajevi u kojima su pojedinačne oralne doze iznosile do 2400 mg omeprazola (120 puta veće od uobičajene preporučene kliničke doze). Prijavljene su mučnina, povraćanje, omaglica, bol u abdomenu, proljev i glavobolja. Također su u pojedinim slučajevima zabilježeni apatija, depresija i zbunjenost. Navedeni simptomi bili su prolazni, a ozbiljan ishod nije zabilježen. Stupanj eliminacije nije se povećao (kinetika prvog reda) s povećanjem doze. Ako je liječenje potrebno, ono je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za poremećaje kiselosti; Inhibitori protonske pumpe
ATK oznaka: A02BC01.

Mehanizam djelovanja

Omeprazol, racemična smjesa dva enantiomera smanjuje sekreciju želučane kiseline putem visoko selektivna mehanizma djelovanja. Specifični je inhibitor protonske pumpe u parijetalnoj stanici želuca. Brzo djeluje i uspostavlja kontrolu putem reverzibilne inhibicije sekrecije želučane kiseline doziranjem jednom dnevno.

Omeprazol je slaba baza koja se koncentrira i prelazi u aktivni oblik u jako kiselom mediju unutarstaničnih kanalića parijetalne stanice, gdje inhibira aktivnost H^+ , K^+ -ATP-aze protonske pumpe. Navedeni učinak na posljednji stadij produkcije želučane kiseline ovisan je o dozi i osigurava visoko učinkovitu inhibiciju bazalne i stimulirane sekrecije kiseline neovisno o stimulansu.

Farmakodinamički učinci

Svi zapaženi farmakodinamički učinci mogu se objasniti učinkom omeprazola na sekreciju kiseline.

Učinak na sekreciju želučane kiseline

Oralno doziranje omeprazola jednom dnevno osigurava brzu i učinkovitu inhibiciju dnevne i noćne sekrecije želučane kiseline s maksimalno postignutim učinkom unutar prvih 4 dana liječenja. S omeprazolom od 20 mg se u bolesnika s duodenalnim ulkusom održava prosječno smanjenje kiselosti u želucu od oko 80% unutar 24 sata, s prosječnim smanjenjem vršne produkcije želučane kiseline nakon stimulacije pentagastrinom od oko 70%, 24 sata nakon primjene.

Oralno doziranje omeprazola od 20 mg održava želučani pH >3 u prosjeku 17 sati tijekom 24-satnog perioda u bolesnika s duodenalnim ulkusom.

Kao posljedica smanjene sekrecije kiseline i kiselosti unutar želuca, omeprazol ovisno o dozi smanjuje/normalizira izloženost jednjaka kiselini u bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolešću.

Inhibicija sekrecije kiseline povezana je s površinom ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) omeprazola, a ne sa stvarnom koncentracijom u plazmi u određenom vremenu.

Tijekom liječenja omeprazolom nije opažena tahifilaksija.

Učinak na H. pylori

Helicobacter pylori povezan je s nastankom peptičke ulkusne bolesti, uključujući duodenalni ulkus i želučani ulkus. *H. pylori* je glavni čimbenik u razvoju gastritisa. *H. pylori* zajedno s kiselinom u želucu glavni su čimbenici u razvoju peptičke ulkusne bolesti. *H. pylori* je glavni čimbenik u razvoju atrofičnog gastritisa koji je povezan s povećanim rizikom od razvoja karcinoma želuca.

Eradikacija *Helicobacter pylori* omeprazolom i antibioticima povezana je s visokim stupnjem zacjeljenja i dugotrajnom remisijom peptičkih ulkusa.

Ispitivanja su pokazala da je dvojna terapija manje učinkovita od trojne terapije. Međutim, dvojna terapija se može razmotriti u slučajevima u kojima poznata preosjetljivost sprječava primjenu bilo koje trojne kombinacije.

Ostali učinci povezani s inhibicijom lučenja kiseline

Tijekom dugotrajnog liječenja zabilježeno je nešto povećana učestalost želučanih glandularnih cista. Navedene su promjene fiziološka posljedica naglašene inhibicije sekrecije kiseline, dobroćudne su i čini se da su reverzibilne.

Smanjena želučana kiselost iz bilo kojeg razloga, uključujući inhibitore protonske pumpe povećava u želucu broj bakterija normalno prisutnih u gastrointestinalnom sustavu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselost može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*, te, u hospitaliziranih bolesnika, također moguće *Clostridium difficile*.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

U nekih bolesnika (i djece i odraslih) je tijekom dugotrajnog liječenja omeprazolom zabilježen povećan broj ECL stanica, što može biti povezano s povećanim razinama gastrina u serumu. Smatra se da ovi nalazi nisu klinički značajni.

Pedijatrijska populacija

U nekontroliranom ispitivanju u djece u dobi od 1 do 16 godina s teškim refluksnim ezofagitisom, omeprazol u dozama od 0.7 do 1.4 mg/kg poboljšao je stanje ezofagitisa u 90% slučajeva i značajno smanjio simptome refluksa. U jednostruko slijepom ispitivanju, djeca u dobi od 0-24 mjeseca s klinički dijagnosticiranim GERB-om bila su liječena s 0.5, 1.0 ili 1.5 mg/kg omeprazola. Učestalost epizoda povraćanja/regurgitacije smanjila se za 50% nakon 8 tjedana liječenja, bez obzira na dozu.

*Eradikacija *H. pylori* u djece*

Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje (ispitivanje Héliot) pokazalo je da omeprazol u kombinaciji s dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin) siguran i učinkovit u liječenju *H. pylori* infekcije u djece s gastritisom u dobi od 4 godine i starije: postotak eradikacije *H. pylori*: 74,2% (23/31 bolesnika) u bolesnika liječenih kombinacijom omeprazol + amoksicilin + klaritromicin nasuprot 9,4% (3/32 bolesnika) u bolesnika liječenih samo amoksicilinom i klaritromicinom. Međutim, nije bilo dokaza o kliničkom poboljšanju dispeptičkih simptoma. Ovo ispitivanje ne pruža nikakve informacije za djecu mlađu od 4 godine.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Omeprazol i omeprazol magnezij su nestabilni u prisutnosti kiselog pH pa se stoga primjenjuju oralno u obliku želučano otpornih granula u kapsulama. Apsorpcija omeprazola je brza, s postizanjem vršne koncentracije u plazmi približno 1-2 sata nakon primjene. Apsorpcija omeprazola se odvija u tankom crijevu i obično je završena unutar 3-6 sati. Istodobno uzimanje hrane nema utjecaja na bioraspoloživost omeprazola. Sistemska raspoloživost (bioraspoloživost) omeprazola iz jedne oralne doze iznosi približno 40%. Nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno bioraspoloživost se povećava na oko 60%..

Distribucija

Prividni volumen distribucije u zdravih pojedinaca iznosi približno 0.3 l/kg tjelesne težine. Vežanje omeprazola za proteine plazme iznosi približno 97%.

Biotransformacija

Omeprazol se u potpunosti metabolizira putem sustava citokroma P450 (CYP). Glavni dio njegovog metabolizma je ovisan o polimorfno izraženom CYP2C19, odgovornom za stvaranje hidroksiomeprazola, glavnog metabolita u plazmi. Preostali dio je ovisan o drugoj specifičnoj izoforni, CYP3A4, odgovornoj za stvaranje omeprazol sulfona. Kao posljedica visokog afiniteta omeprazola prema CYP2C19, postoji mogućnost za kompetitivnu inhibiciju i metaboličke interakcije s drugim supstratima za CYP2C19. Međutim, zbog malog afiniteta prema CYP3A4, omeprazol nema potencijala za inhibiciju

metabolizma drugih supstrata za CYP3A4. Također, omeprazol nema inhibicijski učinak na glavne CYP enzime.

Približno 3% bijele populacije i 15-20% azijske populacije ima manjak funkcionalnog CYP2C19 enzima te se zovu slabi metabolizatori. U takvih osoba metabolizam omeprazola se vjerojatno većinom katalizira putem CYP3A4. Nakon ponovljene primjene 20 mg omeprazola jednom na dan, prosječna AUC bila je 5 do 10 puta viša u slabih metabolizatora nego u osoba koje imaju funkcionalan CYP2C19 enzim (ekstenzivni metabolizatori). Vršne koncentracije u plazmi su bile također više, 3 do 5 puta. Ovi podaci nemaju utjecaja na doziranje omeprazola.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije omeprazola u plazmi je obično kraće od jednog sata nakon jednokratnog, kao i ponavljano oralnog doziranja jednom dnevno. Omeprazol se u potpunosti izlučuje iz plazme između doza i nema sklonost nakupljanju tijekom primjene jednom dnevno. Gotovo 80% oralne doze omeprazola se izlučuje u obliku metabolita u urin, a ostatak stolicom, što većinom potječe od sekrecije putem žuči.

Linearnost/nelinearnost

Nakon ponovljene primjene, vrijednost AUC omeprazola se povećava. Ovo povećanje je ovisno o dozi i dovodi do nelinearnog odnosa doza - AUC nakon ponovljene primjene. Ova ovisnost o vremenu i dozi nastaje zbog smanjenja metabolizma prvog prolaska i smanjenog sustavnog klirensa, što je vjerojatno uzrokovano inhibicijom CYP2C19 enzima omeprazolom i/ili njegovim metabolitima (npr. sulfonom). Niti jedan metabolit nema utjecaja na sekreciju želučane kiseline.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, metabolizam omeprazola je smanjen, što dovodi do povećanja AUC. Omeprazol ne pokazuje sklonost nakupljanju kod uzimanja jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika omeprazola, uključujući sistemsku bioraspodivnost i brzinu izlučivanja, nepromijenjena je u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom.

Starije osobe

Brzina metabolizma omeprazola je donekle smanjena u starijih osoba (75 – 79 godina).

Pedijatrijska populacija

Tijekom liječenja preporučenim dozama u djece u dobi od 1 godine, dobivene su slične koncentracije u plazmi u usporedbi s odraslima. U djece mlađe od 6 mjeseci, klirens omeprazola je nizak zbog malog kapaciteta za metabolizam omeprazola.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Hiperplazija želučanih ECL stanica i karcinoidi su opaženi u dugotrajnim studijama na štakorima liječenih omeprazolom. Navedene promjene rezultat su neprekidne hipergastrinemije, sekundarno nastale zbog inhibicije sekrecije želučane kiseline. Slični

nalazi su zabilježeni nakon liječenja antagonistima H₂-receptora, inhibitorima protonske pumpe i nakon parcijalne fundektomije. Stoga ove promjene nisu rezultat direktnog učinka bilo koje pojedinačne djelatne tvari.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Ortalox 10 mg:

šećerne kuglice (saharoza, kukuruzni škrob),
natrijev škroboglikolat vrst A,
natrijev laurilsulfat,
povidon,
hipromeloza,
trietilcitrat,
titanijev dioksid (E171),
talk,
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1,
natrijev hidroksid,
trinatrijev fosfat dodekahidrat.

Tijelo kapsule:

želatina,
kinolin žuto (E104),
eritrozin (E127),
titanijev dioksid (E171),
voda, pročišćena.

Kapa kapsule:

želatina,
eritrozin (E127),
željezov oksid crveni (E172),
titanijev dioksid (E171),
voda, pročišćena.

Ortalox 20 mg:

šećerne kuglice (saharoza, kukuruzni škrob),
natrijev škroboglikolat vrst A,
natrijev laurilsulfat,
povidon,
hipromeloza,
trietilcitrat,
titanijev dioksid (E171),
talk,
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1,
natrijev hidroksid,
trinatrijev fosfat dodekahidrat.

Tijelo kapsule:

želatina,
kinolin žuto (E104),
eritrozín (E127),
titanijev dioksid (E171),
voda, pročišćena.

Kapa kapsule:
želatina,
eritrozín (E127),
indigo karmin (E132),
titanijev dioksid (E171),
voda, pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Za omeprazol u obliku kapsula nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

14 kapsula u plastičnoj (HDPE) bočici, u kutiji.
28 kapsula u plastičnoj (HDPE) bočici, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ORTALOX 10 mg: HR-H-638748471
ORTALOX 20 mg: HR-H-419263235

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinac 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj, 2017.